

DN : JP A2 57050913 (1982/03/25)

FAMILY MEMBERS

CC	PUBDAT	KD	DOC.NO.	CC	PR.DAT	YY	PR.NO.
JP	1982/03/25	A2	57050913	JP	1980/12/27	80	185148
JP	1984/04/04	B4	59014446				/

+DE	1982/04/22	A1	3033919	DE	1980/09/09	80	3033919
+AR	1982/06/30	A1	226377				
+AT	1984/01/15	E	5761				
+AU	1982/03/18	A1	7506381				
+AU	1987/01/29	B2	558331				
+CA	1985/01/01	A1	1180277				
+DD	1983/08/24	A5	201974				
+DE	1984/02/09	C0	3161838				
+DK	1982/03/10	A	396381				
+DK	1988/11/07	B	154326				
+DK	1995/03/13	C	154326				
+EP	1982/03/24	A1	47899				
+	DC :	AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE					
+EP	1984/01/04	B1	47899				
+	DC :	AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE					
+EP	1996/02/28	B2	47899				
+	DC :	AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE					
+FI	1982/03/10	A	812758				
+FI	1989/07/24	A	893544				
+FI	1989/07/24	A0	893544				
+FI	1987/03/31	B	72648				
+GR	1984/09/26	A	78237				
+HU	1984/10/29	B	184879				
+IE	1987/01/07	B	51549				
+IL	1981/12/31	A0	63749				
+IL	1984/06/29	A1	63749				
+JP	1982/03/25	A2	57050913				
+JP	1984/04/04	B4	59014446				
+NO	1982/03/10	A	812879				
+NO	1987/11/30	B	157368				
+NZ	1984/04/27	A	198285				
+PH	1990/03/05	A	24097				
+PL	1982/10/11	A1	232951				
+PT	1981/09/01	A	73603				
+PT	1982/11/10	B	73603				
+US	1993/11/23	A	5264446				
+ZA	1982/09/29	A	8106213				

## ⑫ 特 許 公 報 (B 2) 昭59-14446

⑤① Int.Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

②④④ 公告 昭和59年(1984) 4月4日

A 61 K 9/00  
 // A 61 K 9/24  
 9/36  
 9/48  
 31/455

A B S

7057-4C  
 7057-4C  
 7057-4C  
 7057-4C  
 7169-4C

発明の数 2

(全4頁)+2

1

2

## ⑤④ ニフェジピン含有固形製剤及びその製造方法

②① 特 願 昭55-185148

②② 出 願 昭55(1980)12月27日

⑥⑤ 公 開 昭57-50913

④③ 昭57(1982) 3月25日

優先権主張 ③② 1980年 9月 9日 ③③ 西ドイツ(D  
 E) ④① P 3033919.6

⑦② 発 明 者 アーメト・ヘガシイ  
 ドイツ連邦共和国デー5090レーフ  
 エルクレーゼン1テンペルホーフア  
 ーシュトラッセ57

⑦② 発 明 者 クラウス・データー・レムシュ  
 オランダ国ヘールレン・ペーシユ  
 ンクレーシュトラッセ386

⑦① 出 願 人 バイエル・アクチエンゲゼルシャ  
 フト  
 ドイツ連邦共和国レーフエルク  
 ーゼン(番地なし)

⑦④ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉

## ⑥⑦ 特許請求の範囲

1 比表面積  $0.5 \sim 6 \text{ m}^2/\text{g}$  のニフェジピン及び  
 適当な製薬学的に許容しうる実質的に不活性な添  
 加剤を含有することを特徴とするニフェジピンの  
 固形製剤。

2 比表面積  $1 \sim 4 \text{ m}^2/\text{g}$  のニフェジピンを含有  
 する特許請求の範囲第1項記載の製剤。

3 錠剤、丸薬、糖衣錠、カプセル剤、坐薬、散  
 剤、顆粒剤または二層錠の形態にある特許請求の  
 範囲第1項記載の製剤。

4 比表面積約  $4 \text{ m}^2/\text{g}$  のニフェジピンと、微結  
 晶性セルロース、ラクトース、澱粉、界面活性剤  
 及びステアリン酸マグネシウムとからなる錠剤の  
 形態にある特許請求の範囲第1項記載の製剤。

5 比表面積  $0.5 \sim 6 \text{ m}^2/\text{g}$  のニフェジピンを散  
 剤又は顆粒剤の形態で含有する硬ゼラチンカプセ

ル剤の形態にある特許請求の範囲第1項記載の製  
 剤。

6 合成によつて得られたニフェジピンを磨砕し  
 そして必要により篩分して比表面積  $0.5 \sim 6 \text{ m}^2/\text{g}$   
 5 のニフェジピンとし、このニフェジピンを適当  
 な製薬学的に許容しうる実質的に不活性な添加剤  
 と混合し、次いで得られる混合物をそれ自体は公  
 知の方法で固形製剤に形成することを特徴とする  
 ニフェジピンの固形製剤の製造方法。

7 該混合物を顆粒化し、次いで得られる顆粒を  
 プレスすることにより錠剤に成形し、そして更に  
 必要に応じて、得られる錠剤をラツカーで被覆す  
 る特許請求の範囲第6項記載の方法。

## 発明の詳細な説明

15 本発明は、血行活性化作用を有する公知化合物  
 のニフェジピン(Nifedipin)を含有する特殊  
 な固形製剤ならびにその製造方法に関する。

化合物ニフェジピンは血液循環に対し非常に強  
 い影響を及ぼす作用を有することが既に知られて

20 いる(英国特許第1173862号参照)。ニフ  
 エジピンの光感受性及び難溶性に基ずき、その特  
 定製剤のガレヌス法(galenical)調製に際して  
 は一連の多くの困難を伴うのであり、そのこと  
 はこの活性物質の特定処方に関する数多くの特許  
 及び特許出願から明らかである。従来例えば米国  
 特許第3784684号は、ニフェジピンの冠血  
 管活性を有効に利用しうるように特殊な噛み砕き  
 型ゼラチンカプセル剤の形態にしたニフェジピン  
 含有製剤に関するものである。英国特許第  
 1456618号には更に、同じくニフェジピン  
 の良好な生体利用性が保証される固形の製剤が記  
 載され特許請求されている。またドイツ特許公開  
 公報第2822882号には、所定の溶解媒体及  
 び界面活性物質の配合によりニフェジピンの難溶  
 性を補償した固形の製剤処方が記載されている。  
 また欧州特許公開第1247号によれば、ポリエ  
 チレングリコール及び特定の孔質担持物質の使用

によつてニフェジピンの吸収性が改善される。

ニフェジピンの難溶性を所定の手段により補償しそれと同時に良好な生体利用性を保証するために、これまでに行なわれた試みのすべては一連の欠点をもっている。界面活性剤、溶解媒体及び例えば孔質である特定表面積を有する所定担体物質の配合は、屢々製剤が望ましくない大きさを有する投薬形態をもたらす。一飲みの服用を容易にするために錠剤またはカプセル剤は屢々特殊の形状例えば楕円体または長い形状にされるが、しかしこれは400mgを超えまたはそれ以下の重量の製剤においても満足すべき結果を与えない。また小さい製剤を屢々服用することは何ら満足すべき解決を与えない。

薬剤の調合には、補助剤及び担体物質の数及び量は共にできるだけ少なくすべきである。二つの特定製剤を比較するとき、望ましくない生物学的作用を広く回避するためには、有効成分の他の調合補助剤及び添加物質の含量はできるだけ少ない方がすぐれている。

今までに知られているニフェジピン含有製剤におけるその他の欠点は、製造工程が高価につくことであり、これは特に液状製剤及びカプセル製剤の場合に当てはまる。ニフェジピンの光に対する高感受性及び難溶性は工程手段が高価につく原因となり、これは特に液状製剤の場合、光からの保護手段として日光の遮蔽及びナトリウム光線の使用を強制する。

本発明は、比表面積  $0.5 \sim 6 \text{ m}^2/\text{g}$  のニフェジピン結晶を含有する、ニフェジピン含有固形製剤に関する。

特に有利な固形製剤は比表面積  $1 \sim 4 \text{ m}^2/\text{g}$  のニフェジピン結晶を含有するものである。

本発明の製剤の製造は、上記特定の比表面積を有するニフェジピン結晶を常法により適当な添加剤(賦形剤、縮合剤、崩壊剤、滑沢剤、界面活性剤など)と共に混合するかまたは顆粒化し、この混合物または顆粒から常法に従い固形の製剤にすることによつて行なわれる。

固形製剤の有利な形態としては、錠剤、丸薬、糖衣錠、カプセル、坐薬、散剤、顆粒剤及び多層製剤例えば二層錠剤が挙げられる。

本発明で用いる比表面積  $0.5 \sim 6 \text{ m}^2/\text{g}$  のニフェジピン結晶の調製は、合成によつて得られたニ

フェジピン結晶混合物の磨砕によつて行なわれる。磨砕は例えば枢軸粉碎機またはハンマー粉碎機を用いて行なわれる。粉碎機の回転数、製品の処理速度及び/または粉碎時間を変えることにより、所望の表面積を有するニフェジピンを得ることができる。

大きい比表面積(例えば  $5 \text{ m}^2/\text{g}$ )の製品を望む場合には、エアージェット粉碎機による粉碎を行なうことが有利である。小さい比表面積(例えば  $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ )の結晶は、有利には細かい篩、好ましくは  $0.1 \sim 0.2 \text{ mm}$  の網目の篩を通す篩によつて調製される。いずれの場合も、異なる比表面積を有するニフェジピンの混合によつて、所望の比表面積を有する製品を得ることも可能である。

比表面積はガス吸着法(BET法、S. Brunauer: The Adsorption of Gases and Vapours, Princeton(1945)参照)により検定される。

驚くべきことには、本発明の固形製剤は予期し得ないほど高い生体利用性をあらわす。I. Sugimotoらによる Drug Development and Industrial Pharmacy, 6(2), 137~160/1980の刊行物中には、結晶形態のニフェジピンは経口投与によると吸収が悪くそして非常に小さい生体利用性しかあらわさないことが明記され強調されている(第139頁)。それ故、本発明によるニフェジピン結晶含有製剤の経口投与によつて速かに血漿濃度が増大しそして長時間それが高い値に維持されることは予期し得ないことであつた。ニフェジピンを長期間服用しなければならぬ場合には、このような高い活性持続に基ずき、1日に1または2錠適用すれば十分である。更に別の重要な利点は、溶解媒体、界面活性物質及び追加的な補助剤を著しく省略することができるから、有効成分含量の高い非常に小型の錠剤を製造しうることである。

本発明の処方による錠剤の小型化及び意外な活性持続性は、ニフェジピンを冠動脈疾患の長時間処置及び予防に適用することを可能ならしめ、そしてこの処方は、ニフェジピンが有する血圧降下作用を高血圧症の処置に適用する可能性を開くものである。本発明の処方に従つて得られる長時間持続する活性物質の血中レベル(Blutspiegel)は、ニフェジピンの実際的使用範囲を拡大する可能性を与えると共に、患者に対しては服用の安易

化を意味する。

従来技術における知見によれば、処方困難な活性物質であるニフェジピンを使用可能な製剤形態にするため多年に亘り煩らわされてきた事実が明らかであり、これに対し今回該活性物質の限定された比表面積の選択によつて、ガレヌス法調剤のための非常に簡単で且つ有効な原則が見出されたことは誠に驚くべきことといわなければならない。

\* 本発明による固形の製剤形態は、投与に当り患者に対し服用の容易性を与えると共にその取扱いの安全性を高めるものである。

本発明の製剤の有効な作用を立証するため、それぞれ8人について投与後多時間に亘り血中濃度（プラスマ・レベル）を調べた。その結果を次の表に示す：

表

経 過 時 間	1	2	3	4	6	8	10	25.5
血中濃度（プラスマ・レベル）（ $\mu g/ml$ ）								
実施例1の錠剤（20mg） 経口投与後	105.8	86.1	65.3	63.9	43.1	46.7	11.8	10.8
実施例2の錠剤（20mg） 経口投与後	52.1	66.3	60.4	51.3	33.4	25	18.8	11.4
比較例*の錠剤（20mg） 経口投与後	13.0	23.7	24.8	23.6	18.6	12.1	7.8	4.7

\* 比較例の錠剤は、後記実施例1において、比表面積  $4 m^2/g$  のニフェジピン結晶200gの代りに、比表面積  $0.4 m^2/g$  のニフェジピン結晶200gを用い、該実施例1と同様にして重量80mg、径6mmの錠剤にプレスすることにより製造したものであり、上記表における血中濃度は6人のボランティアの平均値である。

なお、比表面積が  $6 m^2/g$  より大きいニフェジピンを含有する固形製剤は、活性の持続性に乏しく、また、かかる比表面積の大きなニフェジピンは極めて微細であるため製剤上取扱が困難となる。

下記実施例は本発明をさらに説明するものである。

#### 実施例 1

比表面積  $4 m^2/g$  のニフェジピン結晶200gを微結晶性セルロース348g、ラクトース100g、界面活性剤（Tween 80）の10g、澱粉70g及びステアリン酸マグネシウム2gと混合する。別に澱粉70gを水を用いて常法によりペースト状にし、このペーストで上記混合物を常法に従つて粒化し、乾燥し、次いで重量が各々80mgの錠剤にプレスする。最後に、径6mmのこの錠剤にマークを付ける。

錠剤800gをラツカー被覆するためには、例えば下記成分から成る懸濁液が用いられる：

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	18g
ポリエチレングリコール	6g
二酸化チタン	5.4g
酸化鉄	0.6g
水またはエタノール	370g

#### 実施例 2

比表面積  $1 m^2/g$  のニフェジピン結晶200gを実施例1と同様にして重量80mg、径6mmの錠剤にプレスする。

#### 実施例 3

比表面積  $1.2 m^2/g$  のニフェジピン200gをラクトース800g、澱粉960g及びステアリン酸マグネシウム40gと混合する。大きさ3号の硬質ゼラチンカプセル中に混合物を100mg充填する。この場合1カプセル中には10mgのニフェジピンが含まれる。カプセルの大きさ及び内容物重量を変えることにより、各種服用量、例えば1カプセル当り活性物質5mg乃至40mgのカプセルをつくることができる。

#### 実施例 4

二層錠剤を次のようにしてつくる。第一の層は比較面積  $6 m^2/g$  のニフェジピン7.5mg、澱粉30mg、ポリビニルピロリドン3mg及びステアリン酸マグネシウム2mg（合計100mg）より成り、第二の層は同じ組成であるがニフェジピンは比表面積  $0.6 m^2/g$  のものから成る。一緒にプレスされた合計重量200mgの二層錠剤には、患者に対し個別投与ができるように分割刻み目をつけるこ

とができる。

#### 実施例 5

比表面積  $4 \text{ m}^2/\text{g}$  のニフェジピン結晶の代りに比表面積  $3 \text{ m}^2/\text{g}$  のニフェジピン結晶を用いる以外、実施例1と同様の方法により、下記の配合処方からなる重量  $80 \text{ mg}$  の錠剤を製造する。

処 方:	1錠当りの重量 (mg)
ニフェジピン	20.00
微結晶性セルロース	34.80
とうもろこし澱粉	14.00
ラクトース	10.00
Polysorbate 80	1.00
ステアリン酸マグネシウム	0.20
計	80.00

さらに、実施例1におけると同様にして、得られる錠剤にラツカー被覆を施した。被覆後の乾燥したラツカー被覆の組成は次のとおりである。

組 成:	1錠当りの重量 (mg)
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 15 cp	1.50
ポリエチレングリコール 4000	0.50
二酸化チタン	0.45
赤色酸化鉄	0.05
計	2.50

#### 実施例 6

比表面積  $4 \text{ m}^2/\text{g}$  のニフェジピン結晶の代りに比表面積  $2 \text{ m}^2/\text{g}$  のニフェジピン結晶を用いる以外、実施例1と同様の方法により、下記の酸合処方からなる重量  $80 \text{ mg}$  の錠剤を製造する。

処 方:	1錠当りの重量 (mg)
ニフェジピン	10.00
微結晶性セルロース	44.90
とうもろこし澱粉	14.00
ラクトース	10.00
Tween 80	1.00
ステアリン酸マグネシウム	0.10
計	80.00

さらに、実施例1におけると同様にして、得られる錠剤にラツカー被覆を施した。被覆後の乾燥したラツカー被覆の組成は次のとおりである。

組 成:	1錠当りの重量 (mg)
20 ヒドロキシプロピルメチルセルロース 15 cp	1.50
ポリエチレングリコール 4000	0.50
二酸化チタン	0.45
25 赤色酸化鉄	0.05
計	2.50

に強く、フローラルブーケ調の特徴である花様の香調が損われたと判定された。

### 比較例 3

実施例 3 で調製した香料組成物のうち、3-メチル-2,5-ジオキサ-1,6-ジオキソシクロヘキサデカンの代わりに、2,6-ジオキサ-1,7-ジオキソシクロヘプタデカンを同じ割合で調合した組成物と、実施例 3 の香料組成物を 3 人の香料熟練者によりかき比べた。2,6-ジオキサ-1,7-ジオキソシクロヘプタデカンを調合した香料組成物は油臭があり、フローラルブーケ調の特徴である花様の香調が損なわれたと判定された。」を加入する。

昭和 50 年特許願第 122508 号 (特公昭 58-22040 号、昭 58. 5. 6 発行の特許公報 3(2)-26〔253〕号掲載) については特許法第 64 条の規定による補正があつたので下記のとおり掲載する。

特許第 1385989 号

Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号 庁内整理番号

C 07-D 471/04

117

6664-4C

### 記

- 1 第 3 欄 16 行「文献未載の新規化合物であるが」を削除する。

昭和 55 年特許願第 185148 号 (特公昭 59-14446 号、昭 59. 4. 4 発行の特許公報 3(2)-20〔320〕号掲載) については特許法第 64 条の規定による補正があつたので下記のとおり掲載する。

特許第 1386131 号

Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号 庁内整理番号

A 61 K

9/00

6742-4C

///A 61 K

9/24

6742-4C

9/36

6742-4C

9/48

6742-4C

31/455

ABS

7252-4C

### 記

- 1 「特許請求の範囲」の項を「1 比表面積  $1 \sim 4 \text{ m}^2/\text{g}$  のニフェジピン結晶を適切な製薬学的に許容しうる実質的に不活性な添加剤と共に水溶性高分子物質を実質的に使用することなく成形したものを含有することを特徴とする持続性のニフェジピン固形製剤。
- 2 錠剤、丸薬、糖衣錠、カプセル剤、坐薬、顆粒剤または二層錠の形態にある特許請求の範囲第 1 項記載の製剤。
- 3 比表面積約  $4 \text{ m}^2/\text{g}$  のニフェジピンと、微結晶性セルロース、ラクトース、澱粉、界面活性剤及びステアリン酸マグネシウムとからなる錠剤の形態にある特許請求の範囲第 1 項記載の製剤。
- 4 比表面積  $1 \sim 4 \text{ m}^2/\text{g}$  のニフェジピン結晶を顆粒剤の形態で含有する硬ゼラチンカプセル剤の形態にある特許請求の範囲第 1 項記載の製剤。
- 5 合成によつて得られたニフェジピン結晶を磨砕しそして必要により篩分して比表面積  $1 \sim 4 \text{ m}^2/\text{g}$  のニフェジピン結晶とし、このニフェジピン結晶を、水溶性高分子物質を実質的に使用することなく、適当な製薬学的に許容しうる実質的に不活性な添加剤と混合し、次いで得られる混合物をそれ自体は公

知の方法で固形製剤に成形することを特徴とする持続性のニフェジピン固形製剤の製造方法。

6 該混合物を顆粒状に成形する特許請求の範囲第5項記載の方法。

7 該混合物を顆粒化し、次いで得られる顆粒をプレスすることにより錠剤に成形し、そして更に必要に応じて、得られる錠剤をラツカーで被覆する特許請求の範囲第5項記載の方法。」と補正する。

2 第3欄29行、43行「 $0.5 \sim 6 \text{ m}^1/\text{g}$ 」を「 $1 \sim 4 \text{ m}^1/\text{g}$ 」と補正する。

3 第3欄32行～33行「特に有利………ものである。」を削除する。

4 第3欄41行「散剤、夥粒剤」を「顆粒剤」と補正する。

5 第4欄7行、9～10行「(例えば  $5 \text{ m}^1/\text{g}$ )」を削除する。

6 第6欄26行～第7欄1行「実施例3………できる。」を削除する。

7 第7欄2行「実施例5」を「実施例3」と補正する。

8 第8欄2行「実施例6」を「実施例4」と補正する。

昭和54年特許願第34775号(特公昭60-21567号、昭60. 5. 28発行の特許公報3(2)-35〔407〕号掲載)については特許法第64条の規定による補正があつたので下記のとおり掲載する。

特許第1386227号

Int. Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 7/00

識別記号 庁内整理番号  
7306-4C

記

1 「特許請求の範囲」の項を「1 水溶性高分子すなわちポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンビニルアセテート、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース又はポリエチレンオキサイド重合物の溶液中に、無機顔料の単体、二成分または多成分を付着させた親油性の不溶性高分子化合物すなわちポリアミド、ナイロン12、ポリスチレン、ポリエチレン、テトラフルオロエチレン、ポリアセタール樹脂、ベンゾグアナミン、又は塩化ビニルの粒子を配合するパツク化粧料。」と補正する。

2 第2欄23行～24行「ポリエチレンテフロン、デルリン、」を「ポリエチレン、テトラフルオロエチレン、ポリアセタール樹脂」と補正する。

昭和51年特許願第96874号(特公昭59-36883号、昭59. 9. 6発行の特許公報3(2)-49〔349〕号掲載)については特許法第64条の規定による補正があつたので下記のとおり掲載する。

特許第1386792号

Int. Cl.<sup>4</sup>  
A-61 K 7/42

識別記号 庁内整理番号  
6971-4C

記

1 第5欄38行～39行「使用できる。」を「使用でき、その内のあるものは米国特許第3420932号明細書の例XV～XXXVIに記述され、他のものは英国特許第1,009,959号明細書に開示されている。」と補正する。